

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 698 561**

②1 N° d'enregistrement national :

**92 14532**

⑤1 Int Cl<sup>5</sup> : B 01 J 13/22, A 01 N 25/28, 33/12

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**A1**

②2 Date de dépôt : 27.11.92.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : Société Anonyme: FLAMEL  
TECHNOLOGIES — FR.

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 03.06.94 Bulletin 94/22.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du  
présent fascicule.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦2 Inventeur(s) : Jorda Rafael et Vienot Jean-Yves.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Cabinet Beau de Loménie.

⑤4 Microcapsules contenant au moins un principe actif, application de ces microcapsules dans des systèmes de libération instantanée de principes actifs, et procédé de pelliculage utile pour préparer lesdites microcapsules.

⑤7 La présente invention concerne des microcapsules constituées par un noyau interne liquide contenant au moins un principe actif amphiphile et par une paroi enrobant ledit noyau interne et réalisée à partir d'au moins un polymère ou copolymère, caractérisées en ce que cette paroi est recouverte d'au moins une pellicule extérieure améliorant l'étanchéité.

Application de ces microcapsules à titre de système de libération instantanée de principe actif.

FR 2 698 561 - A1



**MICROCAPSULES CONTENANT AU MOINS UN PRINCIPE ACTIF, LEUR PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET LEURS APPLICATIONS**

5           La présente invention concerne des microcapsules contenant au moins un principe actif amphiphile et hydrosoluble, ainsi que leurs applications, en particulier dans le cadre d'un système de libération instantanée du principe actif, notamment par perforation, incision ou écrasement des microcapsules.

10           Les microcapsules sont des particules de forme sensiblement sphérique dont la taille s'échelonne entre 1 et 2 000 micromètres. Elles comprennent un coeur ou noyau interne constitué par une solution ou une dispersion de principes actifs et par une enveloppe externe, généralement à base de polymères. Ces microcapsules sont de type réservoir et sont celles qui sont plus particulièrement concernées par la présente invention.

15           Une grande variété de principes actifs peuvent être inclus dans les microcapsules. Il peut s'agir de médicaments, tels que les antibiotiques, les virucides ou les hormones, d'agents immunologiques, tels que les albumines, l'interféron, les antigènes, les allergènes ou bien encore des pesticides, des détergents, des pigments, des catalyseurs ou autres.

20           De telles microcapsules peuvent donc être utilisées dans de nombreux domaines, tels que la pharmacie, la bioindustrie, la cosmétologie, l'agroalimentaire, l'agrochimie, l'industrie papetière, etc.

          Il est possible d'envisager deux modes de mise en oeuvre des microcapsules.

25           Le premier mode de mise en oeuvre est celui de la libération prolongée et contrôlée du principe actif dans le milieu extérieur aux microcapsules.

          Dans le deuxième mode de mise en oeuvre des microcapsules, on exploite leur capacité à libérer massivement et instantanément le principe actif, suite à une contrainte mécanique, du type incision, perforation, écrasement, qui engendre la  
30           rupture, l'éclatement ou l'ouverture de leur enveloppe extérieure.

          Pour ce genre d'applications qui intéressent plus particulièrement la

présente invention, il importe que les microcapsules aient un seuil de rupture précisément adapté aux facteurs devant déclencher la libération du principe actif.

5 L'enveloppe polymérique doit ainsi être suffisamment résistante pour éviter les libérations intempestives et suffisamment fragile pour se rompre dans les circonstances voulues.

L'exemple de l'inclusion de microcapsules dans des gants chirurgicaux, susceptibles d'être accidentellement perforés par une aiguille, illustre ce deuxième mode de mise en oeuvre des microcapsules.

10 On connaît divers procédés permettant la micro-encapsulation de principes actifs.

Dans tous ces procédés, le but visé est d'isoler des microdoses de principes actifs en solution ou en suspension vis-à-vis du milieu extérieur, en les encapsulant dans une membrane hydrophobe en matériau polymère.

15 On a ainsi décrit, par exemple dans le brevet **US 4 675 190** et dans la demande de brevet **EP 0 052 610**, des techniques de séparation de phases ou de coacervation qui consistent à mettre en oeuvre un agent de coacervation, tel que les huiles minérales ou les huiles végétales.

20 De telles techniques sont très délicates à mettre en oeuvre, en raison du fait qu'elles donnent souvent lieu à la formation d'agglutinats qui perturbent l'obtention de microcapsules.

On connaît, par ailleurs, des techniques de polymérisation ou de polycondensation interfaciale décrites, notamment, dans le brevet **BE 796 146**, le brevet **FR 2 548 046** et la demande de brevet **EP 0 407 257**.

25 Pour des principes actifs particuliers que sont les substances amphiphiles et hydrosolubles, tels que, par exemple, les ammoniums quaternaires, la polymérisation interfaciale n'est pas des plus adaptée. Ceci est dû, notamment, au fait qu'elles nécessitent le recours à des tensioactifs perturbant l'action et l'efficacité du principe actif et, en tout état de cause, elles ne permettent pas d'obtenir des microcapsules ayant des parois mécaniquement adaptées à une utilisation dans un  
30 système de libération massive et instantanée de principes actifs.

D'autres techniques d'obtention de microcapsules reposent sur la

formation d'une simple émulsion huile dans eau ou d'une double émulsion eau dans huile dans eau, suivie de l'extraction du solvant du polymère, de manière à solidifier celui-ci. Le polymère forme la phase dite "huileuse" de ces émulsions.

5 En s'appuyant sur cette technique, la Demanderesse a mis au point des microcapsules renfermant un principe actif amphiphile et qui se sont avérées être particulièrement appropriées pour des applications dans des systèmes à libération instantanée et massive de principes actifs et, en particulier, dans les gants chirurgicaux.

10 Cette invention, décrite et revendiquée dans la demande de brevet FR n° 92-07 992, non encore publiée, résoud notamment un problème aigu qui s'était toujours posé dans ce domaine et qui est celui de la stabilité à l'évaporation du noyau interne liquide. Ce phénomène était particulièrement gênant puisqu'il induisait une perte de la matière constitutive du noyau et, par suite, un effondrement de la structure d'un microcapsule, qui la rendait inapte à l'application visée.

15 Les microcapsules décrites dans la demande de brevet FR n° 92-07 992 comprennent une paroi polymérique hydrophobe, par exemple à base d'un copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyl (EVA). De tels matériaux polymères sont connus pour leur aptitude à former des films parfaitement étanches aux liquides à condition, bien sûr, que ces liquides ne soient pas solvants des polymères.

20 Il est donc, a priori, totalement légitime de considérer que les microcapsules, de type réservoir, définies par une enveloppe polymérique, sont parfaitement étanches au regard des transferts de liquides de l'intérieur vers l'extérieur et réciproquement.

25 Cette caractéristique, qui vaut aussi bien pour les microcapsules décrites dans la demande FR n° 92-07 992 que pour les autres microcapsules de type réservoir contenant un noyau interne avec un principe actif amphiphile et une enveloppe externe polymérique, est essentielle dans le cadre de l'application dont il est notamment question dans le présent exposé.

30 Dans cet état de connaissances, la Demanderesse a pourtant découvert, contre toute attente, que ces microcapsules ne sont pas parfaitement étanches et qu'elles ont tendance à relarguer aussi bien le liquide support du principe actif que

le principe actif lui-même.

Il est du mérite de la Demanderesse d'avoir pu mettre en évidence cette anomalie des microcapsules ayant une paroi en polymère, car rien ne pouvait laisser supposer qu'un polymère hydrophobe ne serait pas suffisant pour assurer une  
5 étanchéité des microcapsules.

Il a été également découvert que cette diffusion du noyau interne liquide au dehors des microcapsules, outre les pertes qu'elles génèrent, a des incidences néfastes vis-à-vis du milieu dans lequel sont contenues ces microcapsules pour les applications, tels que les gants chirurgicaux. Le principe actif amphiphile semble,  
10 en effet, à l'origine de problèmes de coagulation du latex constituant de tels gants.

En outre, il est clair que ce phénomène se traduit dans le temps par un grave altération des microcapsules, donc de leur efficacité.

La Demanderesse a également eu le mérite de constater que la formation d'une première membrane, en contact avec la solution contenant l'amphiphile, ne  
15 permet pas d'assurer une étanchéité suffisante. Elle propose donc de réaliser au moins une membrane extérieure sur la paroi polymérique. Le contact avec le composé actif étant réduit durant la formation de la membrane extérieure, celle-ci permet d'assurer une étanchéité supérieure.

Ainsi, la présente invention concerne des microcapsules constituées par  
20 un noyau interne liquide contenant au moins un principe actif amphiphile et par une paroi enrobant ledit noyau interne et réalisée à partir d'au moins un polymère ou copolymère, caractérisées en ce que cette paroi est recouverte d'au moins une pellicule extérieure améliorant l'étanchéité.

Par cette disposition, l'invention permet d'offrir des microcapsules qui  
25 conservent toutes les propriétés des microcapsules réservoir de l'art antérieur, à savoir les caractéristiques mécaniques ad hoc pour des applications du type système à libération instantanée, et qui forment une barrière extérieure s'opposant au relargage du noyau interne liquide contenant le principe actif amphiphile, de même qu'à la pénétration de composés étrangers à l'intérieur des microcapsules.

30 Suivant un mode de réalisation préféré de l'invention, la pellicule extérieure est de nature hydrophobe. Elle est réalisée à partir d'un matériau polymère

ou d'un mélange de matériaux polymères.

Il va de soi que l'invention n'est pas limitée à l'application d'une seule pellicule sur la paroi polymérique des microcapsules, mais il s'avère qu'une structure monopelliculaire convient parfaitement.

5           Avantageusement, l'épaisseur de cette pellicule extérieure est comprise entre 1 et 100, de préférence entre 2 et 50 et, plus préférentiellement encore, entre 5 et 20 micromètres.

10           Parmi les matériaux polymères appropriés, on peut citer les polymères synthétiques, tels que le polychlorure de vinylidène (PVDC), les polyesters d'acrylates et méthacrylates, les gommes laques ou le copolymère d'acétate de vinyl et d'éthylène (EVA), ainsi que les polymères naturels, tels que l'éthylcellulose ou l'acétate phtalate de cellulose.

15           Il est à noter que le polymère ou le mélange de polymères, destiné à constituer la pellicule extérieure, est aisément choisi par l'homme du métier en fonction de la nature de la paroi polymérique des microcapsules. Il est, en effet, nécessaire de mettre en oeuvre des matériaux qui soient parfaitement compatibles, en particulier dans la perspective de la fixation de la pellicule sur la paroi.

20           Suivant une modalité intéressante de l'invention, la pellicule extérieure peut contenir au moins un agent lubrifiant et/ou au moins un agent plastifiant et/ou au moins un agent de charge en plus du matériau polymère. L'agent lubrifiant peut être du stéarate de magnésium, l'agent de charge du talc, du kaolin calciné ou de la silice et l'agent plastifiant du dibutylphtalate, par exemple.

25           Sur le plan pondéral, les microcapsules de l'invention ont un noyau interne liquide représentant de 10 à 90 % en poids de la microcapsule, tandis que la pellicule extérieure représente de 5 à 50 % en poids de la masse totale de la microcapsule.

          Suivant un mode préféré de mise en oeuvre de l'invention, le principe actif amphiphile encapsulé est un ammonium quaternaire, de préférence le diméthylidécyl ammonium.

30           Avantageusement, ce principe actif est présent à une concentration, exprimée par rapport à la masse totale de la microcapsule, comprise entre 0,01 et

50 % (poids/poids), de préférence entre 0,1 et 15 % (poids/poids) et, plus préférentiellement encore, de 0,5 à 5 % (poids/poids).

Conformément à une autre modalité intéressante de l'invention, le polymère est à base de copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle (EVA). Le pourcentage d'acétate de vinyle du copolymère est, de préférence, compris entre 25 et 50 % et, plus préférentiellement encore, entre 28 et 40 % en mole.

Pour plus de détail sur la nature des microcapsules, on se référera à la description et aux exemples de la demande de brevet sus-évoquée FR n° 92-07 992.

Cette référence n'est donnée, évidemment, qu'à titre illustratif et n'est nullement limitative de la portée de la présente invention.

En tout état de cause, les microcapsules pelliculées conformément à la présente invention sont de dimensions homogènes et ont un diamètre moyen compris entre 50 et 2 000 micromètres, selon les conditions d'obtention.

Elles se prêtent très bien à des applications du type systèmes à libération instantanée de principes actifs, car elles sont, en effet, suffisamment élastiques pour n'être écrasées et ne libérer le principe actif amphiphile qu'après l'exercice d'une pression importante et non lors d'une simple manipulation. Elles sont parfaitement stables au stockage à l'air et ne libèrent que des quantités très réduites, voire nulles, du noyau interne liquide et du principe actif, lorsqu'elles sont placées en suspension dans l'eau.

De telles microcapsules sont particulièrement bien adaptées à un usage externe et peuvent être incorporées, entre autres, dans des papiers, des textiles, des objets de pansements, des éponges, des matériaux à base de polymères et, en particulier d'élastomères, tels que les gants à usage médical ou chirurgical, les préservatifs, ou bien encore dans des poudres désinfectantes ou analogues.

La présente invention a également pour objet un procédé d'application d'une pellicule extérieure sur les microcapsules de l'art antérieur, ledit procédé permettant d'obtenir les microcapsules selon l'invention.

Avantageusement, ce procédé consiste à mettre en oeuvre une technique de revêtement en lit d'air fluidisé.

Selon ce procédé, les microcapsules solides sont mises en suspension dans

l'air en utilisant un lit fluidisé, puis revêtues par pulvérisation d'une solution ou d'une suspension de revêtement qui se dépose sur les microcapsules et forme la pellicule étanche visée.

Les conditions générales de mise en oeuvre d'une telle technique sont tout  
5 à fait à la portée de l'homme du métier.

Dans le cadre de l'invention, la solution de revêtement est à base de solvant organique, tel qu'un alcool du type isopropanol ou dichloro-1,2 éthane et contient les matériaux polymères constitutifs de la pellicule sous forme dissoute et, éventuellement, des additifs lubrifiants, plastifiants ou de charge.

10 Il est également envisageable de mettre en oeuvre une voie aqueuse consistant à pulvériser une suspension aqueuse de microparticules de polymères sous forme de latex.

La matière sèche de la solution ou de la suspension de revêtement est généralement comprise entre 5 et 20 % en poids, de préférence entre 10 et 15 % en  
15 poids.

L'épaisseur de la pellicule déposée dépend de la quantité de solution enrobante pulvérisée.

La solution de revêtement comprend du polymère à raison de 50 à 90 % en poids de la matière sèche, de préférence de 55 à 85 % et, plus préférentiellement  
20 encore, de 60 à 80 % en poids de la matière sèche, ainsi que de l'agent lubrifiant à hauteur de 10 à 50 %, de préférence 15 à 45 % et, plus préférentiellement encore, de 20 à 40 % en poids de la matière sèche.

L'appareillage et la méthodologie employés pour le procédé suivant l'invention sont relativement classiques et sont explicités dans les exemples qui  
25 suivent et qui décrivent des tests mettant en valeur l'originalité de l'invention, ainsi que des essais de pelliculage permettant d'obtenir des microcapsules conformes à l'invention.



## EXEMPLES

**EXEMPLE 1 : EVALUATION COMPARATIVE DE L'ÉTANCHÉITÉ D'UN FILM DE  
EVA ET DE MICROCAPSULES DONT LA PAROI POLYMÈRE EST  
EN EVA.**

5

### 1.1 FILM EVA :

Une solution contenant 5 % d'EVA (commercialisé sous la marque "ELVAX 40 W" par DUPONT DE NEMOURS) dans du dichlorométhane est étalé sur une plaque de verre, puis séché sous hotte ventilée. Le film formé est transféré dans une cellule de diffusion contenant une solution aqueuse de principe actif titrant à 5 %. Le principe actif est du biocide amphiphile choisi parmi les sels d'ammonium quaternaire. Il s'agit précisément du chlorure de diméthyl didécylammonium ("BARDAC 22", LONZA FRANCE) en solution aqueuse à 60 %. Aucun transfert de "BARDAC" n'est observé après 72 heures. Le film d'EVA est donc parfaitement étanche.

10

15

### 1.2 MICROCAPSULES :

#### 1.2.1 PRÉPARATION DES MICROCAPSULES :

Les microcapsules ont été obtenues selon le procédé décrit dans la demande de brevet FR n° 92-07 992. le protocole de préparation est rappelé ci-dessous.

20

#### a) Matériaux :

Le principe actif est le "BARDAC 22" de LONZA FRANCE.

La paroi des microcapsules est constituée d'EVA (éthylène/vinyleacétate copolymère) contenant 40 résidus vinyleacétate pour 100 résidus totaux ("ELVAX 40 W").

25

On utilise des compositions A, B et C pour préparer les microcapsules :

#### - Composition A :

. Glycérol (99 % JANSSEN CHIMICA) . . . . .	13,25 g
. "BARDAC 22" (LONZA) à 60 % dans l'eau .	2,65 g
. Erythrosine B (JANSSEN CHIMICA) . . . . .	0,10 g

30

#### - Composition B :

. Cyclohexane (LAURYLAB) . . . . .	69	ml
. "ELVAX 40 W" (DUPONT DE NEMOURS) . .	12	g

- Composition C :

5	. Propane diol 1.2 (99 % JANSSEN CHIMICA) .	454	cc
	. Butanol 1 (LAURYLAB) . . . . .	131	cc

La composition C donne naissance à trois sous-compositions :

	.. C <sub>1</sub> ou pied de cuve : C . . . . .	350	cc
	.. C <sub>1</sub> ' ou lubrifiante :		
	C . . . . .	50	cc
10	talc officinal . . . . .	4	g
	.. C <sub>2</sub> ou ajout . . . . .	185	cc

b) Protocole :

1. Emulsion primaire :

15 Dans un Erlemeyer de 150 ml contenant la composition B, ajouter sous agitation la solution A. Laisser agiter pendant 30 secondes à une vitesse de 800 tr/min.

L'émulsion obtenue a une taille de 5 à 100  $\mu$ m.

2. Emulsion secondaire :

20 Dans un réacteur à fond rond de un litre, équipé d'une agitation et d'une ampoule de coulée, verser rapidement l'émulsion primaire dans la sous-composition C<sub>1</sub> ou pied de cuve . La vitesse d'agitation est de 500 tr/min.

Puis verser rapidement la sous-composition C<sub>1</sub>' (ou lubrifiante).

On commence l'ajout de la solution C<sub>2</sub>. L'ajout dure de 20 à 30 min.

25 On laisse l'agitation pendant 15 minutes après la fin de coulée de la sous-composition C<sub>2</sub> pour compléter l'extraction du cyclohexane.

3. Traitement des microcapsules :

- filtration sur une toile de polyéthylène de 90  $\mu$ m,
- lavage par deux fois avec 150 ml d'éthanol absolu,
- séchage sous courant d'air.

30

On obtient ainsi des microcapsules contenant 45 % de liquide hydrophile, 4,5 % de

"BARDAC 22" par rapport au poids de microcapsules.

### 1.2.2 TEST D'ÉTANCHÉITÉ DES MICROCAPSULES :

L'étanchéité des microcapsules est appréciée par un test de mesure de libération du principe actif après conservation 72 heures dans un bain d'eau à 20° C. Ce test a été  
 5 réalisé sur différentes fractions en tailles du lot de microcapsules (100-400  $\mu$ m et 500-630  $\mu$ m). Les résultats sont notés dans le **tableau 1** ci-après.

### 1.3 CONCLUSION :

Ces tests montrent que l'EVA sous la forme de film est imperméable à l'eau et aux  
 10 principes actifs amphiphiles mis en oeuvre, tandis que, sous la forme de microcapsules, il apparaît clairement qu'il existe une diffusion du principe actif amphiphile, ainsi que du noyau interne liquide à l'extérieur des microcapsules.

Il faut en déduire qu'il n'était absolument pas évident de mettre en lumière le fait que les microcapsules de l'art antérieur souffraient d'un défaut d'étanchéité,  
 15 conduisant à un relargage du principe actif.

Il s'ensuit que la proposition technique de surpelliculage formulée par l'invention n'était, elle aussi, pas évidente au regard de l'état de la technique.

### EXEMPLE 2 : SURPELICULAGE

20

#### 1 - MATÉRIAUX ET APPAREILLAGE :

Les microcapsules utilisées sont celles décrites dans l'exemple 1.

La solution de revêtement est constituée par une **phase organique** à base de dichloro 1,2-éthane et par 10 % de **matières sèches** contenant :

25	◁ PVDC ("IXAN SG A1" commercialisé par la Société SOLVAY S. A.) . . . . .	57	% en poids/sec
	◁ EVA ("ELVAX 40" commercialisé par la Société DUPONT DE NEMOURS) . . . . .	3	% en poids/sec
30	◁ talc stéamic OOS (commercialisé par la Société LUZENAC) . . . . .	40	% en poids/sec

Le PVDC et l'EVA sont solubilisés dans le solvant. Après solubilisation complète,

le talc est ajouté. La solution est prête à l'emploi après dispersion parfaite du talc. Le dispositif utilisé est un "spray coater", pulvérisateur en lit d'air fluidisé, du type de ceux commercialisés sous la dénomination "COMBICOAT 1" par la Société NYRO.

5

## **2 - MÉTHODOLOGIE DE PELLICULAGE ("SPRAY COATING") :**

Les microcapsules sont, au préalable, séchées dans le "spray coater" pendant 15 mn à une température d'entrée d'air de 35° C. Il convient de veiller à ne pas dépasser 31 à 32° C comme température pour les microcapsules.

10 100 g de microcapsules séchées sont introduites dans le "spray coater".

La solution de pelliculage a été élaborée de telle sorte que l'épaisseur de la pellicule soit comprise entre 10 et 20 micromètres. Cette solution est pulvérisée à un débit compris entre 2 et 5 ml/min sur les microcapsules, avec une pression d'air de pulvérisation d'environ 1 bar.

15 La température d'entrée d'air est fixée à 35° C, de manière à avoir une température de microcapsules de l'ordre de 30° C.

Au terme de la pulvérisation, les microcapsules sont laissées dans les cuves du "spray coater" sous agitation modérée et à une température de 30° C, pendant une durée suffisante pour les sécher. Le pelliculage a été réalisé sur deux lots de  
20 microcapsules de tailles différentes (100 à 400  $\mu$ m et 500 à 630  $\mu$ m).

## **3 - TESTS D'ÉTANCHÉITÉ :**

L'étanchéité des pellicules ainsi appliquées sur les microcapsules est appréciée par un test de mesure de libération du principe actif, évoqué dans l'exemple 1 ci-dessus.

25 Les résultats sont notés dans le tableau 1 ci-après.

## **EXEMPLE 3 :**

Le protocole de l'exemple 2 a été repris intégralement avec une solution de  
30 pelliculage présentant les caractéristiques suivantes :

- Phase organique : isopropanol,

- Matières sèches . . . . . 10 % en poids
  - ◁ Polymères : gomme "SEPPIFILM SN"  
(commercialisée par la Société SEPPIC) . . . 80 % poids/poids
  - ◁ Agent lubrifiant : kaolin calciné  
5 ("BURGESS ICEBERG" commercialisé par la  
Société OMYA) . . . . . 20 % poids/poids

Le pelliculage a été réalisé sur deux lots de microcapsules de tailles différentes (100 à 400  $\mu\text{m}$  et 500 à 630  $\mu\text{m}$ ).

Les résultats des tests d'étanchéité sont portés dans le tableau 1 ci-après.

10

#### EXEMPLE 4 :

Le protocole de l'exemple 2 a été repris intégralement avec une solution de pelliculage présentant les caractéristiques suivantes :

- 15 - Phase aqueuse,
- Matières sèches : . . . . . 10 % poids/poids
  - ◁ Polymères : PVDC ("IXAN WA 63") . . . 80 % poids/poids/sec
  - ◁ Agent lubrifiant : kaolin calciné  
("BURGESS ICEBERG" commercialisé par la  
20 Société OMYA) . . . . . 20 % poids/poids/sec

Le pelliculage a été réalisé sur deux tests de microcapsules de tailles différentes (100 à 400  $\mu\text{m}$  et 500 à 630  $\mu\text{m}$ ).

Les résultats des tests d'étanchéité sont portés dans le tableau 1 ci-après.

25

30

TABLEAU 1

SOLUTIONS DE SURPELICULAGE	TAILLE DES MICROCAPSULES EN MICROMÈTRES	LIBÉRATION DE BARDAC en % après 72 h dans l'eau		ÉPAISSEUR THÉORIQUE PELLICULE EN MICROMÈTRES
		Avant surpelliculage	Après surpelliculage	
Exemple 1	100-400	40,0	-	-
	500-630	19,1	-	-
Exemple 2	100-400	40,0	25,5	9
	500-630	19,1	3,7	14
Exemple 3	100-400	40,0	24,3	15
	500-630	19,1	11,4	15
Exemple 4	100-400	40,0	24,5	10
	500-630	19,1	8,2	9

## COMMENTAIRES :

Il ressort clairement de ce tableau que les microcapsules pelliculées conformes à l'invention offrent une très bonne étanchéité et permettent de limiter fortement le relargage de noyaux internes liquides et de principes actifs, tout en restant parfaitement appropriées, notamment sur le plan mécanique, à des applications dans des systèmes à libération instantanée.

**REVENDEICATIONS :**

1 - Microcapsules constituées par un noyau interne liquide contenant au moins un principe actif amphiphile et par une paroi enrobant ledit noyau interne et réalisée à partir d'au moins un polymère ou copolymère,

5 caractérisées en ce que cette paroi est recouverte d'au moins une pellicule extérieure améliorant l'étanchéité.

2 - Microcapsules selon la revendication 1, caractérisées en ce que la pellicule extérieure possède une épaisseur comprise entre 1 et 100, de préférence entre 2 et 50 et, plus préférentiellement encore, entre 5 et 20 micromètres.

10 3 - Microcapsules selon la revendication 1 ou 2, caractérisées en ce que la pellicule extérieure est hydrophobe et en ce qu'elle est réalisée en un matériau polymère ou un mélange de matériaux polymères.

15 4 - Microcapsules selon la revendication 3, caractérisées en ce que le matériau polymère est choisi parmi les polymères synthétiques, tels que le polychlorure de vinylidène (PVDC), les polyesters d'acrylates et méthacrylates, les gommes laques ou le copolymère d'acétate de vinyle et d'éthylène (EVA), ainsi que les polymères naturels, tels que l'éthylcellulose ou l'acétate phtalate de cellulose.

20 5 - Microcapsules selon la revendication 3 ou 4, caractérisées en ce que la pellicule extérieure contient également au moins un agent lubrifiant et/ou au moins un agent de charge et/ou au moins un agent plastifiant.

6 - Microcapsules selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que le noyau interne liquide et la pellicule extérieure représentent, respectivement, de 10 à 90 % en poids et de 5 à 50 % en poids de la masse totale de la microcapsule.

25 7 - Microcapsules selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que le principe actif amphiphile est un ammonium quaternaire, de préférence, le diméthylidécyl ammonium.

30 8 - Microcapsules selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées en ce que le polymère constitutif de la paroi est à base de copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle (EVA).

9 - Application des microcapsules selon l'une quelconque des

revendications 1 à 8 dans des systèmes de libération instantanée de principe actif.

**10** - Procédé de pelliculage permettant l'obtention des microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il consiste à mettre en oeuvre une technique de revêtement en lit d'air fluidisé.



**INSTITUT NATIONAL**  
**de la**  
**PROPRIETE INDUSTRIELLE**

## RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

FR 9214532  
FA 480542

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 6, no. 239 (C-137)(1117) 26 Novembre 1982 & JP-A-57 140 641 ( TANABE SEIYAKU ) 31 Août 1982 * abrégé *	1-4,6,8
X	GB-A-2 073 697 (MITSUBISHI PAPER MILLS) * revendications *	1
A,D	EP-A-0 407 257 (HUTCHINSON) * revendications *	1-3,6-8
A	US-A-4 303 736 (TOROBIN) * revendications 14-27 *	1,2
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 012 (C-0795)10 Janvier 1991 & JP-A-22 61 534 ( SHISEIDO CO LTD ) 24 Octobre 1990 * abrégé *	
A	FR-A-2 503 579 (EURAND AMERICA) * revendications *	5
A	US-A-4 568 559 (NUWAYSER ET AL.) * revendications *	10
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		B01J
Date d'achèvement de la recherche 11 AOUT 1993		Examinateur MEERTENS J.
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul  Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie  A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général  O : divulgation non-écrite  P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention  E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.  D : cité dans la demande  L : cité pour d'autres raisons</p> <p>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		